Lane Medical Library

Ueber die

# Wirkung des Anilins

auf

## den thierischen Organismus.

Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung der Doctorwürde,**

der hohen medicinischen Facultät zu Bern vorgelegt

von

**Olga Stoff**

aus St. Petersburg.

Von der Facultät zum Drucke genehmigt, auf Antrag des Herrn Professor Dr. G. Valentin. — Bern, 24. Febr. 1875.

*Der Dekan:* Prof. Dr. **Kocher.**

**Bern.**
Druck von Rieder & Simmen.
**1875.**

Ueber die

# Wirkung des Anilins

auf

## den thierischen Organismus.

Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung der Doctorwürde,**

der hohen medicinischen Facultät zu Bern vorgelegt

von

**Olga Stoff**

aus St. Petersburg.

Von der Facultät zum Drucke genehmigt, auf Antrag des Herrn Professor Dr. G. Valentin. — Bern, 24. Febr. 1875.

*Der Dekan:* Prof. Dr. **Kocher.**

**Bern.**
Druck von Rieder & Simmen.
**1875.**

Herrn Professor Dr. G. Valentin

für seine freundliche Anregung zur vorliegenden Arbeit und bereitwilligste Hülfe,

die er mir stets mit Rath und That erwiesen,

meinen innigsten Dank.

**Die Verfasserin.**

Das Anilin wird bekanntlich in den letzten Decenien in grossen Massen fabrikmässig dargestellt und zur Bereitung verschiedener Farbstoffe benutzt, welche vielfache Anwendung finden. Vergiftungsfälle durch das Anilin und dessen Farbstoffe, die besonders häufig an den Fabrikarbeitern beobachtet worden sind, gaben Veranlassung, die betreffenden Substanzen in toxikologischer Hinsicht zu prüfen. Es liegen gegenwärtig in der Literatur nur wenige solcher Untersuchungen vor. Die Resultate derselben sind übrigens ziemlich widersprechend und mangelhaft. [1])

Es schien mir daher nicht ohne Interesse, die giftigen Eigenschaften des Anilins auf's Neue zu verfolgen und zwar die Wirkungen desselben in reinem Zustande zu beobachten, da es in dieser Art am wenigsten untersucht worden ist. Mangel an Zeit hat mich genöthigt, die Untersuchungen nur nach einigen Richtungen hin vorzunehmen.

Die von mir angestellten Versuche zerfallen in zwei Hauptgruppen: solche an Warm- und solche an Kaltblütern. Als Representant der erstern wurde das Kaninchen gewählt, als der der letztern der Frosch.

---

[1]) Mehr oder weniger ausführlich sind nur folgende Arbeiten:
Olivier & Bergeron. Journal de physiologie. 1863, S. 308.
Schuchardt. Virhow's Arhiv. XX, S. 446.
Sonnenkalb. Anilin und Anilinfarben in toxikologischer und med.-polizeilicher Beziehung. Leipzig 1864.
Bergmann. Prager Vjsch. 1865, IV, S. 108.
Winogradow. Jahrbr. von Virhow und Hirsch. Jahrgang 3, Bd. I, S. 342. (Leider sind hier nur die Schlüsse der Arbeit angegeben.)

Diese Gruppen theilen sich wiederum in mehrere Versuchsreihen, wie weiter unten gezeigt werden soll, welche in passender Weise zu speciellen Zwecken der Beobachtung eingerichtet wurden. An dem Kaninchen wurde die allgemeine Einwirkung des Giftes bei verschiedenen Arten der Beibringung desselben festgestellt und speciell der Einfluss desselben auf die Athmung, die Art der durch dasselbe entstehenden Krämpfe und der Weg der Ausscheidung des Giftes bestimmt. Die Frösche dienten ausser zur Beobachtung der allgemeinen Wirkungen, hauptsächlich auch zur Bestimmung der Verhältnisse der Nerven- und Muskelerregbarkeit, der Veränderungen der Reflexthätigkeit und des Verhaltens der peripherischen Blutgefässe.

Die chemischen Untersuchungen beziehen sich auf beide Arten der Thiere. Ausführlicher sind sie an Kaninchen angestellt worden.

Noch muss ich hinzufügen, dass das Anilin in allen Versuchen in chemisch-reinem Zustande ohne Verdünnungsmittel angewandt wurde.

---

## Symptome und Verlauf der Anilinvergiftung bei Kaninchen.

Das Anilin ist auf verschiedene Art den Thieren beigebracht worden: 1) in Form subcutaner Injection; 2) durch den Mastdarm oder den Magen, und 3) durch Einspritzung in die serösen Höhlen.

1) Bei der *Anwendung des Giftes in Form subcutaner Einspritzung* (9 Versuche), erweist sich die Dosis von 1,5 Gr. als tödlich für ein mittelgrosses erwachsenes Kaninchen; nach 1 Gr. dagegen erholen sich die meisten Thiere der Art am dritten Tage vollkommen und nach einer noch geringern Dosis schon am nächsten Tage.

Das Anilin beginnt bereits 5 bis 10 Minuten nach der Einspritzung zu wirken. Zuerst zeigt sich *allgemeines Zittern, Beschleunigung der Athmung und der Herzthätigkeit,* dann gesellen sich nach und nach *Salivation* (dickflüssiger, zäher Speichel), *Thränenfluss* und *Coordinationsstörungen* bei, die sich in folgender

Weise kund geben. Die Hinterbeine weichen auseinander, nach einiger Zeit auch die Vorderbeine, so dass das Thier flach mit dem Bauche auf den Tisch zu liegen kommt; es bestrebt sich zwar fortwährend die Beine zusammen zu bringen und sich auf dieselben aufzurichten, vermag sich aber nur auf der Unterlage hin und her zu schieben. Dieser Zustand macht auf den ersten Blick den Eindruck einer Parese der Extremitäten, was aber durchaus nicht der Fall ist, denn versucht man das Thier anzubinden, oder es in eine weniger bequeme Lage zu versetzen, so kann man sich dabei leicht von der vollkommen erhaltenen Muskelkraft der scheinbar paretischen Extremitäten überzeugen.

Zu dieser Zeit ist die Reflexthätigkeit erhöht, auf jede plötzliche Berührung des Thieres, oder Erschütterung der Unterlage durch Schlag oder Stoss, antwortet es mit Zuckungen im ganzen Körper. Die Reflexwirkung verliert allmälig an Stärke, sie hört aber constant später als die willkürlichen Bewegungen auf. (Diese letztern schwinden in der Regel schon nach dem ersten stärkern Krampfanfall.) Die Berührung der Hornhaut erzeugt noch Reflexe bis kurz vor dem Tode. Genauer liessen sich die Reflexerscheinungen an Kaninchen nicht feststellen.

*Klonische Krämpfe* zeigen sich entweder gleich nach den Coordinationsstörungen, oder auch etwas später, jedoch immer im Verlaufe der ersten Stunde nach der Beibringung des Giftes, und treten anfallsweise auf. Die meist kurzen Anfälle wiederholen sich in verschieden grossen Zwischenzeiten und nehmen allmälig an Intensität ab. Die stärksten Anfälle verbinden sich mit tetanischen Streckungen der Extremitäten und Exophthalmos. Bei der Anwendung einer Dosis von 1,5 bis 2 Gr. (4 Vers.) gieng der erste Anfall klonischer Krämpfe in vollkommenen Tetanus mit starkem Opisthotonus über, welcher 2 bis 5 Minuten andauerte; in drei Fällen wiederholte sich der Tetanus mehrere Male im weitern Verlauf der Vergiftungssymptome, die Anfälle waren aber dabei alle weniger intensiv.

Bei den nicht letalen Dosen (5 Vers.: 1,25, 1, 0,5, 0,35 und 0,25 Gr.) traten nur klonische Krämpfe auf, deren Intensität der Dosis proportional abnahm und bei 0,25 Gr. blieben sie vollständig

aus, — das Bild der Vergiftungserscheinungen endigte mit der Coordinationsstörung.

In der von Krämpfen freien Zeit wird der Körper des Thieres alle 5 bis 10 Secunden von einzelnen mehr oder weniger intensiven Zuckungen durchschnellt. Sie dauern in dieser Weise bis zum Eintritte des Todes fort. In einigen Versuchen leitete ein Anfall klonischer Krämpfe den Tod ein (2 Fälle), in andern blieb er aus (2 Fälle).

Die *Athmung* zeigt folgende Veränderungen. Die Frequenz der Athemzüge steigt gleich von Anfang an sehr beträchtlich (von 60 auf 132, von 70 auf 180, von 66 auf 180, von 105 auf 210, während den krampflosen Zeiten gezählt). Sie werden oberflächlich, kurz und unregelmässig. Zur Zeit, wo das Thier gelähmt daliegt und die Intensität der Krämpfe nachgelassen hat, werden die Athemzüge immer mühsamer, aussetzend, es tritt Trachealrasseln und starke Cyanose der sichtbaren Schleimhäute ein. Kurz vor dem Tode werden die Athemzüge noch unvollkommener (2 bis 3 Inspirationen nach einander), mit weitem Oeffnen des Mundes verbunden, ausgeführt.

Bei den nicht tödtlichen Dosen ist die Steigerung der Athemfrequenz nicht so bedeutend (110 auf 180, 80 auf 120). Sie kehrt später ganz allmälig zur Norm zurück und zwar ehe die Coordinationsstörung vollkommen vorüber ist, welche manchmal selbst noch am andern Tage, wenn alle übrigen Vergiftungssymptome verschwunden sind, bemerkt wird.

Die *Herzthätigkeit* steigt ebenfalls beträchtlich (170 auf 220, 120 auf 144, 114 auf 165, 125 auf 180, auch während der krampflosen Intervalle gezählt), wird unregelmässig, schwach, sinkt aber weniger rasch, als die Athmung und überdauerte dieselbe um 2 bis 6, sogar in einem Falle um 10 Minuten. (Diese letzten Herzcontractionen sind wegen ihrer Schwäche und Seltenheit allerdings nur mittelst einer Explorationsnadel zu constatiren.) In den nicht letalen Fällen ist die Steigerung der Herzfrequenz weniger bedeutend und wird bald normal.

Die *Temperatur* (im Mastdarm gemessen) sinkt ohne jegliche Schwankung zu zeigen und wird selbst durch die stärksten Krampf-

anfälle, wenn auch nur vorübergehend, nicht gesteigert. Der Abfall beträgt immer mehrere Celsiusgrade: von 38,0 bis 30,4, von 36,5 bis 29,2, von 37,6 bis 31,2, von 36,0 bis 30,2. In den nicht tödtlichen Fällen weniger: von 37,8 bis 35,0, von 38,2 bis 36,6.

Was die Zeit des Todes nach der Beibringung des Giftes betrifft, so trat dieselbe bei einer Dosis von 2 Gr. nach $6^1/_2$ Stunden und in 3 andern Fällen, bei der Dosis von je 1,5 Gr., nach $3^1/_2$, 8 und 12 Stunden ein.

2) Die *Einspritzung des Giftes in den Mastdarm* (5 Vers.) *und die Einführung desselben in den Magen* (4 Vers.) erzeugen im Ganzen dieselben Vergiftungserscheinungen, wie die subcutane Injection. Nur sind hierzu stärkere Dosen als bei der letztern erforderlich; es entspricht nämlich hier der Wirkung nach, 1 Gr. = 0,35 Gr. Anilin bei der subcutanen Injection. Die Vergiftungssymptome treten erst nach längerer Zeit (nach $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde) ein. Man beobachtet aber bei dieser Art der Application des Giftes Zähneklappern und Knirschen, das sich anfallsweise längere Zeit hindurch wiederholt. Diese Erscheinung fehlt bei der subcutanen Injection entweder gänzlich, oder geht, wenn vorhanden (2 Fälle, kleine Dosen), rasch vorüber.

Die Beibringung des Giftes durch den Magen geschah immer mittelst eines elastischen Katheters, der tief in denselben hinein eingeführt wurde. In einem Falle, wo er nicht weiter als über die Zungenwurzel vorgedrungen war, gelangte das Gift zum Theil in die Luftröhre, wodurch eine nicht unbedeutende Abweichung von dem gewöhnlichen Symptomencomplexe bedingt wurde; das Thier schrie laut auf, lief wie rasend umher und fieng nach 2 Min. schon zu zittern an. Nach $^1/_4$ Stunde stellte sich eine stertoröse, mühsame Athmung ein. Im Sectionsbefunde, der weiter unten ausführlich angeführt werden wird, waren noch bedeutendere Abweichungen von dem gewöhnlichen Bilde zu bemerken.

3) Durch die *Injection des Giftes in die serösen Höhlen* (2 Vers.) werden Erscheinungen bedingt, die der Intensität nach denen bei der subcutanen Injection fast gleich kommen, nur war dabei das Zähneklappern viel stärker ausgesprochen. Was die übrigen Zeichen

anbetrifft, so boten sie keine Unterschiede von den früher beobachteten dar.

---

## Pathologisch-anatomischer Befund.

Die Section liefert eine grosse Uebereinstimmung in allen Fällen, in denen das Gift subcutan injicirt wurde.

Die Venensinus der Dura Mater waren strotzend mit dunklem Blut gefüllt, die Gefässe der Pia stark injicirt, die graue Hirnsubstanz röthlich aussehend, die weisse dagegen nicht auffallend blutreich. Am Rückenmark dieselben Erscheinungen.

Das Herz, besonders dessen rechte Hälfte, und die grossen Brust- und Halsgefässe prall mit Blut gefüllt. Letzteres hatte ein stark venöses Aussehen und je nachdem die Section früher oder später nach dem Tode vorgenommen war, wurde es fast vollkommen flüssig, halb- oder festgeronnen gefunden. Die Lungen zeigten sich stets ödematös, in drei Fällen an den Rändern emphysematös und in zweien bemerkte man an der Pleura pulmonalis einige kleine Ecchymosen. An der Tracheal- und Bronchialschleimhaut war die Injection nicht auffallend.

In der Peritonealhöhle fand sich in zwei Fällen etwas blutig gefärbtes Serum. Die grossen Abdominalvenen waren stark mit Blut gefüllt, die Mesenterialgefässe (sowohl Arterien als Venen) schön injicirt. Im Dünndarm viel gelblicher Schleim und Gas. Leber und Nieren stets hyperämisch, das Gewebe der Milz dagegen nicht auffallend blutreich, in drei Fällen sogar eher als trocken zu bezeichnen. Gallenblase von verschiedener Füllung, entweder grüne oder rothbraune Galle enthaltend. Die Harnblase war stets ausgedehnt, maass in ihrer Höhe 7 bis 10 Centimeter und enthielt einen rothbraunen, mehr oder weniger stark sedimentirenden Urin von schwach-saurer (1 Fall), oder schwach-alkalischer (3 Fälle) Reaction. Der Harn war stark eiweisshaltig und führte Anilin, wovon weiter unten ausführlich gehandelt werden soll. Die Blasenschleimhaut erschien geröthet und geschwellt.

An der Applicationsstelle bemerkte man im subcutanen Bindegewebe eine diffuse Röthung, manchmal ausgedehnte Extravasate und immer einen starken Anilingeruch, der sonst nirgends mehr wahrzunehmen war.

Nach der Einbringung des Giftes durch den Magen und das Rectum unterscheidet sich der Sectionsbefund von dem bei der subcutanen Injection nur durch die an der Applicationsstelle immer nachweisbaren Entzündungserscheinungen: sowohl die Schleimhaut des Magens als die des Mastdarms waren geschwellt, geröthet und mit Ecchymosen bedeckt.

Die zwei Fälle, in denen das Anilin in eine seröse Höhle injicirt wurde, verliefen nicht tödtlich (Dosen von je 1 Gr.). Sie kamen erst später (nach 5 Tagen), nachdem noch eine subcutane Injection vorgenommen war, zur Section. Es zeigte sich dabei, dass um die frühern Injectionsstellen herum noch eine diffuse Röthung bestand und reichliche entzündliche Adhäsionen vorhanden waren.

In einem Falle, wo das Gift einem jungen weissen Kaninchen hoch über den Mastdarm hinauf, mittelst eines elastischen Katheters eingespritzt worden war, trat der Tod nicht in Folge der Vergiftung selbst ein, sondern war, wie es die Section ergab, durch eine diffuse serös-fibrinöse Peritonitis veranlasst worden.

In dem oben erwähnten Falle, wo das Anilin statt in den Magen nur in den Pharynx gelangt war, fanden sich in den Lungen ausgedehnte pneumonische Infiltrationen und starke Röthung der Bronchial- und Trachealschleimhaut; das Epithel der letztern, sowie auch das des Larynx, löste sich stellenweise in grossen trüb-weissen Fetzen ab.

Die *microscopische Untersuchung* des Harnes zeigte, dass das Sediment in einem Falle (alkalische Reaction) aus Detritusmassen, Pflasterepithelzellen, Blutkörperchen und einzelnen Tripelphosphatkrystallen bestand. Im andern (alkalische Reaction) enthielt dasselbe grösstentheils Calciumcarbonat, Detritusmassen und Pflasterepithelzellen. Im dritten Falle (alkalische Reaction) zeigten sich ebenfalls Detritusmassen, Pflasterepithel, Tripelphosphate und mit Blutkörperchen besetzte Epithelialcylinder grösseren Calibers. Im vierten Falle (saure Reaction) bestand das Sediment aus eben

solchen zahlreichen Cylindern, einzelnen Krystallen oxalsauren Kalks und wenig Pflasterepithel.

Die geraden Harnkanälchen zeigten sich bei der microscopischen Untersuchung der Nieren mit feinkörnigen Massen und abgelösten Epithelzellen ausgefüllt.

Das Blut liess keine microscopisch wahrnehmbaren Veränderungen erkennen. Bei der *spectroscopischen Untersuchung* desselben war ebenfalls weder in der Intensität noch in der Lage der Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins eine Abweichung von dem normalen Verhältniss nachzuweisen. Auch künstlich mit Anilin versetztes Blut zeigte, selbst nach tagelangem Stehen, in dieser Beziehung nicht die geringste Veränderung.

---

Aus dem ganzen oben geschilderten Symptomencomplex geht hervor, dass das Anilin in erster Linie auf den Athmungsprocess wirkt.

Dieser Einfluss auf die Athmung wird von allen in der Einleitung genannten Forschern (ausser Winogradow, welcher davon Nichts angibt) übereinstimmend geschildert, ist aber bis jetzt noch nicht specieller studirt worden. In der Literatur liegen keine Experimente vor, die im Stande wären, die Natur derselben aufzuklären. Um nun einiges Licht in diese Frage zu bringen, stellte ich Beobachtungen an Kaninchen an, denen die Nv. Vagi in der Mitte des Halses durchschnitten waren.

Im ersten Versuche wurde eine Stunde nach der Durchschneidung der Vagi das Anilin subcutan injicirt. Die Athemfrequenz, welche unmittelbar vor der Vergiftung 45 in der Minute betrug, stieg 5 Minuten nach derselben auf 54, nach $^1/_2$ Stunde auf 156. Sie zeigte einen hochgradig dyspnoischen Charakter. Während der folgenden $^1/_2$ Stunde fiel sie auf 84, wurde aussetzend, sehr stark röcheln und stand in 12 Minuten darauf still. Der Herzschlag überdauerte die Athmung um 2 Minuten. Die Frequenz desselben stieg anfänglich ebenfalls, aber nicht so bedeutend, wie die der Athemzüge: von 240 auf 300 Schläge. Zeichen

von Asphyxie folgten bald nach. Im ganzen Verlaufe der Vergiftung traten nur zweimal klonisch-tonische Krampfanfälle ein; das erste Mal 10 Minuten nach der Injection, das zweite Mal 4 Minuten vor dem Tode, als die Athemfrequenz nur noch 16 betrug. Die übrigen Allgemeinerscheinungen wichen nicht im Geringsten von dem gewöhnlichen Bilde ab. Der Tod erfolgte also in diesem Falle $1^1/_4$ Stunde nach der Vergiftung und $2^1/_4$ Stunden nach der Operation.

Im zweiten Versuche wurde das Thier 4 Stunden nach der Durchschneidung auf dieselbe Art vergiftet. Die Athemfrequenz, anfänglich 45 betragend, stieg nach 7 Minuten auf 75 und erlangte nach 1 Stunde ihre grösste Frequenz — 114; sie sank dann allmälig während $2^3/_4$ Std. unter stark dyspnoischen Erscheinungen bis auf Null. Der Tod erfolgte somit $3^3/_4$ Stunden nach der Vergiftung und $7^3/_4$ Stunden nach der Durchschneidung der Vagi. Der Herzschlag konnte noch während 3 Minuten nach dem Aufhören der Athmung mittelst einer Explorationsnadel nachgewiesen werden. Die Herzaction stieg von 190 bis ungefähr auf 250, liess sich aber wegen der grossen Unregelmässigkeit nicht genau zählen. Die Krampfanfälle wiederholten sich 4 Mal im Laufe der ersten Stunde und traten später gar nicht mehr ein; auch die einzelnen Zuckungen hörten $^1/_4$ Stunde vor dem Tode auf, so dass dieser unter ganz allmäliger Abnahme der Athemfrequenz eintrat.

Im dritten Versuche wurde dem Thiere 6 Stunden nach der Operation 1 Gr. Anilin in den Mastdarm eingespritzt. Der Verlauf wich in diesem Falle insofern ab, als die Frequenz der Athemzüge bloss langsam stieg, und zwar in der Zeit von 1 Stunde 50 Minuten von 43 auf 75, unter stets zunehmender Coordinationsstörung, Salivation, einzelnen Zuckungen und Zähneklappern. Der einzige klonisch-tonische Krampfanfall trat erst, nachdem die Athmung ihre höchste Frequenz erreicht hatte, ein und dauerte nur $^1/_2$ Minute. Etwa 4—5 Minuten darauf stand die höchst unregelmässig und suffocatorisch ausgeführte Athmung still. Die Herzthätigkeit überdauerte die Athmung um 10 Minuten. Dieselbe stieg, ebenfalls langsam, von 186 auf 210. Der Tod erfolgte 2 Stunden nach der Vergiftung und 8 nach der Operation.

Im vierten und letzten Falle wurden 1,5 Gr. Anilin $13^1/_2$ Stunden nach der Durchschneidung subcutan injicirt. Der Verlauf der Vergiftungserscheinungen war ein ausserordentlich langsamer; er dauerte im Ganzen $12^1/_2$ Stunden, somit hatte das Thier 26 Stunden nach der Operation gelebt. Die Athmung, welche unmittelbar vor der Injection nur 24 Züge in der Minute darbot, stieg während der ersten Stunde auf 100, dann sank sie nach einem heftigen Krampfanfall auf 60 und schwankte während etwa 4 Stunden zwischen 50—60—90, worauf sie, mehr und mehr dyspnoisch werdend, an Frequenz abnahm und allmälig ganz erlosch. Das Verhalten des Herzens ist in diesem Falle nicht vollständig beobachtet worden. Vor der Vergiftung waren 250 Schläge in der Minute zu zählen, später über 300, die aber sehr schwach und unregelmässig waren. Der erste klonisch-tonische Krampfanfall trat $^1/_2$ Stunde nach der Einverleibung des Giftes ein; im weiteren Verlaufe der Vergiftung wiederholten sich die Anfälle noch öfter als 10 Mal, indem sie immer mehr und mehr an Intensität abnahmen.

Aus diesen 4 Versuchen lässt sich mit Sicherheit der Schluss ziehen, dass die bei der Vergiftung mit Anilin beobachtete Aenderung des Athmungsprocesses centralen Ursprunges ist, da die Athemfrequenz auch nach Ausschluss der Möglichkeit einer peripheren Reizung noch bedeutend steigt.

---

Um die Frage zu entscheiden, ob die Krämpfe centralen oder peripherischen Ursprunges seien, wurde einem Kaninchen der eine Nervus ischiadicus durchschnitten. Dieser Versuch ergab, dass der betreffende Unterschenkel und Fuss nach der Vergiftung keine Muskelcontractionen zeigten, während die übrigen Extremitäten in gewöhnlicher Weise zuckten.

---

## Chemische Untersuchung.

Da die Resultate, welche mir die chemische Untersuchung der Organe, Secrete und Excrete vergifteter Thiere ergab, von denen anderer Forscher bedeutend abweichen, so bin ich genöthigt,

auf den Unterschied der beidseitig eingehaltenen Methoden näher einzugehen.

Bergmann, Sonnenkalb und Schuchardt (a. a. O.) bedienten sich ausschliesslich der Reaktion mit Chlorkalklösung, die sich in einer Violettfärbung der anilinhaltigen Flüssigkeit, welcher das Reagens tropfenweise zugesetzt wird, äussert. Diese Methode ist aber, wie ich mich durch directe Versuche überzeugen konnte, höchst mangelhaft und zwar aus folgenden Gründen: 1) Die Reaction erreicht die Grenze ihrer Empfindlichkeit schon bei einer Verdünnung von 1 : 10000, d. h. beim Auflösen von 1 Tropfen Anilin in 500 CC, destillirten Wassers; 2) sie wird durch die Gegenwart anderer leicht oxydirbarer Substanzen — und solche sind immer in den Auszügen sowohl, als in den Destillaten thierischer Gewebe und Flüssigkeiten enthalten — bedeutend beeinträchtigt. Ein Weingeistauszug ist sogar ganz zu vermeiden, weil bei Gegenwart des Alkohols nur eine schmutzig-blaue Färbung eintritt. 3) Ein Ueberschuss des Reagens wirkt auf den gebildeten Farbstoff zerstörend, während eine unzureichende Menge desselben keine oder nur eine kaum merkliche Färbung hervorruft. Ausserdem ist noch zu bemerken, dass die Chlorkalkreaktion nur in alkalischen Lösungen gelingt, und zwar muss die Alkalescenz durch ein *fixes* Alkali bedingt sein; wenn dieser Bedingung nicht genügt ist, stellt sich nur eine braune Färbung ein, auch dann, wenn das Anilin nicht in Salzform, sondern in freiem Zustande vorliegt. Es ist auf diesen Punkt um so mehr Gewicht zu legen, als er in der Literatur nirgends erwähnt wird, während das Gelingen der Reaction von der Erfüllung dieser Bedingung in erster Linie abhängt.

Die an und für sich sehr unzuverlässige Reaction wurde von Sonnenkalb und Schuchardt ohne jegliche Vorsichtsmassregeln gebraucht — sie setzten Chlorkalklösung *direkt* dem Harne zu; die Resultate konnten auch nicht anders als negativ ausfallen. Bergmann, welcher die Reaktion an Destillaten von Blut und Harn anstellte, bemerkt: «Chlorkalklösung zum Destillat gesetzt, gibt einen allerdings sehr schmutzigen, grünlich-violetten Niederschlag» [1]),

[1]) A. a. O, S. 128.

also erhielt er zwar ein positives, aber ein nicht genügend exactes Resultat.

Olivier und Bergeron, welche Anilin in Gehirn, Lungen, Muskeln und im Blut vergifteter Thiere nachgewiesen haben wollen, geben von der angewandten Methode an [1]): «Le procédé, que nous avons suivi, pour rechercher l'aniline dans le sang et dans les organes est le suivant: nous incinerons avec l'acide sulfurique, en ajoutant une quantité à peu près égale d'acide arsenieux. Le résidu lavé avec l'alcool ou l'éther communique au dissolvant une coloration d'une pourpre intence ou d'un rouge vif, suivant la quantité d'aniline, qui se trouvait dans le corps soumis à l'analyse; il est exacte et ne nous a fait défaut dans aucun des cas, où nous avons eu occasion de l'employer. Il est tout entier basé sur un des procédés industriels les plus simples pour réparer la fuchsine et les autres couleurs, qui en dérivent et dont on doit l'idée première a MM. Girard et Delaire.»

Dieses Verfahren ist in seiner Grundlage unrichtig. Es beruht nämlich die Entstehung des Fuchsins auf einem *Oxydations*-processe, folglich kann von der Anwendung der *arsenigen* Säure nicht die Rede sein. Sollte im Original das Wort «arsénieux» ein Druckfehler sein und «arsénique» heissen, so bleibt die Methode nichts desto weniger fehlerhaft, da sie einen Zusatz von Schwefelsäure erfordert, aus welcher sich beim Einäschern organischer Substanzen nothwendiger Weise schweflige Säure bildet, durch welche die zugesetzte Arsensäure doch zur arsenigen reducirt wird. Auch ist das Einäschern an und für sich eine sehr bedenkliche Operation, wenn es sich um den Nachweis einer organischen Verbindung handelt. Ausserdem stimmt dieses von Olivier und Bergeron angewandte Verfahren mit der Methode von Girard und Delaire, auf welche Verf. sich berufen, *gar nicht* überein. Die Methode von Girard und Delaire, welche, beiläufig gesagt, nicht für den Nachweis geringer Mengen Anilins, sondern für die technische Verarbeitung desselben in Fuchsin berechnet ist, lautet in der Originalabhandlung (Dingler's Polyt. Journal, Bd. 159, S. 452)

[1]) A. a. O. S. 371.

wie folgt: «Man bringt in einen Destillirapparat 12 Theile trockene Arsensäure und 12 Theile Wasser. Nachdem sich die Arsensäure vollständig in Hydrat verwandelt hat, setzt man 10 Theile Anilin zu und vermischt das Ganze durch gehöriges Umrühren bis zur Bildung von arsensaurem Anilin. Man erhitzt alsdann bei sehr gelindem Feuer, so dass die Temperatur allmälig erhöht wird. Die Masse wird nun flüssig und es destillirt Wasser über und nur eine sehr geringe Menge Anilin, wenn man die Operation gut geleitet hat. Nachdem man die Temperatur von 120° erreicht hat, ist ein grosser Theil des Anilins in Farbstoff verwandelt; man muss die Temperatur einige Zeit auf diesem Grade erhalten. Alsdann fährt man fort zu erhitzen, indem man besorgt ist, nicht über 160° zu erhitzen. Die Operation dauert 4—5 Stunden.»

Aus diesen Gründen können die von Olivier und Bergeron erhaltenen Resultate nicht massgebend sein.

Ich wandte bei den vorliegenden Untersuchungen die Chromsäurereaction an und erlaube mir, die Bedingungen, an welche das sichere Eintreten der Reaction, auch bei der Anwesenheit minimer Mengen Anilins, geknüpft ist, ausführlich auseinanderzusetzen.

Die Chromsäuremethode bietet zunächst vor der Chlorkalkmethode den grossen Vortheil dar, dass sie eine mindestens 10 Mal grössere Empfindlichkeit besitzt. Wird ein Tropfen Anilin in 5000 CC. Wasser gelöst, so tritt selbst bei Anwendung weniger CC. dieser höchst verdünnten Lösung, welche nur $^1/_{100000}$ Anilin enthält, noch eine so intensive Reaktion ein, dass offenbar die Grenze der Empfindlichkeit noch lange nicht erreicht ist. Die Reaction selbst wird folgendermassen ausgeführt. Man bereitet einen alkoholischen Auszug aus der zu untersuchenden Substanz und dampft 1—2 CC. davon in einem Porzelanschälchen vorsichtig, unter Zusatz von sehr wenig Schwefelsäure, ab. Das Ansäuern ist unbedingt nothwendig, indem sich freies Anilin mit Leichtigkeit mit den Wasserdämpfen verflüchtigt. Ein alkoholischer Auszug hat vor einem wässerigen den Vortheil, dass sich bei jenem nur wenig Eiweisskörper zugleich auflösen; überdiess ist freies Anilin in Wasser nur wenig löslich, während es sich mit Alkohol in allen Verhältnissen mischt.

Nachdem der Abdampfungsrückstand vollkommen erkaltet ist, wird 1 Tropfen concentrirte Schwefelsäure und eine sehr kleine Menge Kaliumchromatlösung zugesetzt. Ist die Quantität desselben richtig getroffen, so tritt schon nach einigen Sekunden eine deutlich blaue Färbung ein, welche im Laufe einiger Minuten immer intensiver wird, sich aber später allmälig verliert. Ein Zusatz von zu wenig Kaliumchromat verlangsamt den Eintritt der Färbung, ein grosser Ueberschuss dagegen wirkt in dieser Richtung zerstörend. Es erscheint daher zweckmässig, erst mit einer möglichst kleinen Menge Reagens die Reaction einzuleiten und mit dem Zusatz so lange fortzufahren, bis die Intensität der Färbung ihre grösste Höhe erreicht hat. Unter Beobachtung aller dieser Cautelen gelingt es *ausnahmslos* die kleinsten Spuren (weniger als $^1/_{100000}$) Anilin mit der grössten Sicherheit nachzuweisen.

Die Reaction kommt noch viel besser zu Stande, wenn sie nicht an Auszügen, sondern an Destillaten der betreffenden Substanzen vorgenommen wird. Man verfährt zu dem Ende am Einfachsten so, dass man die Dämpfe auf den Boden eines gut gekühlten Kölbchens in eine schwach angesäuerte Wasserschicht leitet.

Ich habe auf diese Weise das Anilin in dem Blute, dem Muskelgewebe, dem Gehirn, dem Rückenmarke, der Leber, der Milz, den Lungen, den Nieren, den Augenmedien, den Thränen, dem Speichel, der Galle, dem Harne und dem Darminhalte der vergifteten Thiere nachgewiesen.

Um den Einwand zu entkräften, dass das in den Geweben gefundene Anilin aus dem darin enthaltenen Blute stamme, wurden in einigen Versuchen die Organe während 12—24 Stunden in Wasser macerirt und erst dann zur Untersuchung verwendet, nachdem das letztere vollkommen farblos abgegossen werden konnte. Bei diesem Verfahren geht unvermeidlich ein Theil des in den Geweben selbst enthaltenen Anilins verloren, trotz dem aber tritt die Reaction unverkennbar ein.

Was den chemischen Zustand des Anilins im Thierkörper anbetrifft, so habe ich nur Folgendes ermitteln können. Bei der Destillation verflüchtigt sich der ganze Anilingehalt mit den Wasser-

dämpfen; Zusatz von Kalilauge ist ohne allen Einfluss, und es liegt somit der Beweis vor, dass sich das Anilin in den Geweben und im Blute entweder in freiem Zustande befindet, oder eine lockere Verbindung eingeht, welche bei der Temperatur von 100° gespalten wird. Nur bei dem sauer reagirenden Harn gelingt die Trennung in dieser Weise unvollständig; das im Rückstand befindliche Anilin wird durch Zusatz von etwas Kalilauge in Freiheit gesetzt und kann dann im Destillat nachgewiesen werden.

Da die Destillationsmethode ein bequemes Mittel für die vollständige Abscheidung des Anilins in einem hinreichenden Grade von Reinheit gestattet, so wurde vergleichsweise neben der Chromsäurereaction auch diejenige mit Chlorkalklösung vorgenommen; bei diesem Anlasse konnten die grossen Vortheile der ersteren in überzeugender Weise nachgewiesen werden. In der That zeigte sich nur in einem Falle bei der Prüfung des Destillats der Leber und des Harns mit Chlorkalklösung eine intensiv-violette Färbung, während sich diese Reaction verhältnissmässig schwach bei dem Blute und gar nicht bei den übrigen Organen einstellte; aber auch im letztgenannten Falle konnte noch mit Chromsäure im Abdampfungsrückstande eine intensiv-blaue Färbung hervorgerufen und auf diese Weise die Gegenwart des Anilins mit Sicherheit dargelegt werden.

Hinsichtlich der Vertheilung des Giftes im Körper ist noch zu bemerken, dass entsprechend der längern Lebensdauer des Thieres nach der Vergiftung der Gehalt des Anilins im Blute und den verschiedenen Organen kleiner, im Harne dagegen grösser gefunden wurde.

Der chemische Theil der Arbeit ist im Laboratorium des Herrn Dr. C. Aeby ausgeführt worden, dem ich bei dieser Gelegenheit für die mir gütig ertheilten Rathschläge meinen besten Dank ausspreche.

---

Ehe ich zu der Schilderung der an Fröschen angestellten Versuche übergehe, will ich kurz die Schlüsse, die sich aus den an Kaninchen gewonnenen Erfahrungen ziehen lassen, angeben.

1) Der Athmungsprocess wird durch das Anilin bedeutend gestört, und zwar in Folge einer Reizung mit darauf folgender Depression und Lähmung des Athmungscentrums.
2) Diese Erscheinung ist nicht durch das Unfähigwerden des Hämoglobins, Sauerstoff zu binden, bedingt.
3) Die Krämpfe sind ebenfalls centralen Ursprunges.
4) Die Coordinationsstörung bildet ein ganz constantes und zwar eines der ersten Symptome der Anilinvergiftung.
5) Durch das Anilin wird eine bedeutende Abnahme der Körpertemperatur bewirkt.
6) Das Anilin, welches in allen Flüssigkeiten und Parenchymen des Körpers nachgewiesen werden kann, befindet sich darin entweder in freiem Zustande, oder in einer lockeren, durch die Wärme leicht zerstörbaren Verbindung.
7) Die Ausscheidung des Giftes wird durch alle Secretions- und Excretionsorgane besorgt, hauptsächlich aber durch die Nieren.
8) Sowohl an der Applicationsstelle, als auch an dem Hauptausscheidungswege — den Nieren und der Harnblase — lässt sich die Entzündung erregende Eigenschaft des Anilins nachweisen.

---

**Vergiftungssymptome und Verlauf derselben bei Fröschen.**

Die Allgemeinerscheinungen der Anilinvergiftung beim Frosche weichen von denen beim Kaninchen im Ganzen sehr wenig ab.

Ein Tropfen Anilin = 0,056 Gr., subcutan injicirt, tödtet einen mittelgrossen Frosch (4 Versuche); ein kleiner stirbt bereits nach $^1/_3$ Tr. = 0,0187 Gr. (5 Versuche) (mittelst einer in 60 getheilten Pravaz'schen Spritze abgemessen). Eine Dosis von $^2/_3$ Tr. ist für einen mittelgrossen Frosch nicht immer letal (2 letale Ausgänge und 2 Erholungen), für kleinere dagegen unbedingt tödtlich (4 Fälle). Die grössten Frösche werden durch 2 und mehr Tropfen innerhalb $^1/_2$ — 1 Stunde getödtet. 10 Tr. = 0,56 Gr. führten bei einem grossen Frosche den Tod in 5 Minuten herbei.

Die Vergiftungssymptome treten folgendermassen auf. Nach der Injection von $^1/_2$ bis 1 Tr. bekommen die Frösche schon im Verlaufe der ersten Minuten ein betäubtes Aussehen, nach 4—5 Minuten wird sowohl die Athmung, als auch die Herzaction beschleunigt, nach noch späteren paar Minuten tritt Coordinationsstörung ein, welche sich eben so, wie beim Kaninchen, durch Auseinanderweichen der Beine, und zwar zuerst der hinteren, äussert. Die Ungeschicklichkeit der Bewegungen nimmt mehr und mehr zu, es treten einzelne Zuckungen auf, bis endlich etwa nach $^1/_4$ Stunde, und zwar auch bei der kleinsten angewandten Dosis, klonische oder klonisch-tonische Krämpfe ausbrechen. Zu dieser Zeit erscheinen die Athemzüge schon sehr oberflächlich, kurz und aussetzend, die Herzschläge schwach und arhythmisch. In Fällen, die nicht tödtlich endigen, gehen die Vergiftungserscheinungen nicht weiter. Die Krampfanfälle sind nicht zahlreich und hören bald auf, so dass nur einzelne Zuckungen nachbleiben, die ebenfalls bald nachlassen; die Coordinationsstörung, gleich wie beim Kaninchen, verschwindet am spätesten, dieselbe ist manchmal noch am nächsten Tage zu beobachten. In Fällen mit tödtlichem Ausgange dauern die Krämpfe länger an, sie hören zur Zeit, wo die Athmung kaum noch wahrzunehmen ist, auf. Ein prämortaler Krampfanfall ist niemals zu beobachten gewesen. Die Athmung wird von der Herzthätigkeit um 2—3, sogar um 4 Stunden überdauert.

Die Zeit des Eintrittes des Todes bei Fröschen gleicher Grösse und bei einer und derselben Dosis Anilin ist sehr verschieden. So starben zwei kleine Frösche nach Jnjection von je $^2/_3$ Tropfen der eine schon nach $1^1/_2$ St., der andere dagegen erst nach 10 St.; bei zwei grossen Fröschen führte 1 Tr. Anilin bei dem einen nach $1^1/_2$, bei dem andern nach 4 Stunden den Tod herbei. Im Ganzen schwankte die Dauer der Vergiftungserscheinungen, bei Dosen von $^1/_3$ bis 1 Tropfen zwischen $1^1/_4$ und 10 Stunden.

Die *Reflexthätigkeit* war bei nicht tödtlichen Gaben immer erhöht (5 Fälle), bei den letalen dagegen (15 Fälle) zeigte dieselbe zuerst eine Erhöhung, später eine Abnahme, die je nach der Intensität der Vergiftungserscheinungen mehr oder weniger rasch

auftrat, und zwar schwand die Reflexthätigkeit zuerst an den hinteren, dann an den vorderen Extremitäten. An der Cornea konnten noch Reflexe hervorgerufen werden, nachdem die Athmung schon einige Zeit aufgehört hatte. In zwei Fällen, wo der Tod in einem schon nach 5, im andern nach 15 Minuten eintrat, sank die Reflexthätigkeit so rasch, dass weder das Steigerungsstadium, noch die Art und Weise der Abnahme und des Aufhörens derselben beobachtet werden konnte.

In Fällen, in denen die allmälige Abnahme der Reflexthätigkeit deutlich zu beobachten war, konnte man zu gleicher Zeit feststellen, dass durch Kneipen einer nicht mehr reagirenden hinteren Extremität Bewegungen in den vorderen, krampfhaftes Schliessen der Augenlider und Einsinken des Auges hervorgerufen wurden. Diese Erscheinung konnte so lange nach Belieben oft hervorgerufen werden, als noch die Vorderbeine ihre Bewegungsfähigkeit nicht eingebüsst hatten; von nun an konnte noch Schluss der der Augenlider und Einsinken des Augapfels auf dieselbe Weise veranlasst werden.

Die eben beschriebenen Erscheinungen weisen darauf hin, dass die sensiblen Nerven und die Empfindungsbahnen des Rückenmarks noch lange Zeit ihre Leitungsfähigkeit bewahren, anderseits zeigt die charakteristische Erscheinung an den Augen, dass die Reizung auch wirklich als Schmerz empfunden wird. Um nun die Sensibilitätsverhältnisse genauer zu prüfen, waren zwei specielle Versuche angestellt, in welchen die Haut mit Schwefelsäure von verschiedener bekannter Verdünnung gereizt wurde. Es zeigte sich dabei, dass die Sensibilität bis zum Lebensende, obwohl vermindert, dennoch erhalten bleibt, denn das Bild der Reactionserscheinungen war dem bei der mechanischen Reizung erhaltenen vollkommen gleich. Die Verminderung der Sensibilität gegen das Lebensende konnte dadurch festgestellt werden, dass zur Hervorrufung der Reaction man einer 20 % Schwefelsäurelösung bedurfte, während früher eine 5 % genügte.

Die Beobachtung der Lymphherzen (3 Fälle, von denen 2 letal verliefen), welche am hintern Paar durch Bloslegung desselben mittelst eines kreuzförmigen Hautschnittes vorgenommen wurde,

ergab, dass ihre Thätigkeit im ersten Stadium der Vergiftung excessiv gesteigert wird. Die grösste Frequenz der Lymphherzschläge betrug in einem Falle 72, im andern 90 in der Minute; dieselbe nahm darauf allmälig ab, wobei die Contractionen arhythmisch und nach und nach schwächer wurden. Die Thätigkeit überdauerte die Athmung im ersten Falle um 1, im zweiten um $^1/_2$ Stunde; in beiden hörten sie um 1 bis 2 Stunden früher als das Blutherz zu schlagen auf. Im dritten, nicht letalen Falle, betrug die grösste Frequenz der Lymphherzschläge nur 54.

Was die *willkürlichen Bewegungen* anbetrifft, so blieben dieselben constant (17 Fälle) und zwar bedeutend früher als die Reflexe aus, nur in zwei Fällen schwanden sie erst zur Zeit, wo die Reflexe bloss an der Cornea wahrzunehmen waren, in den übrigen 15 Fällen aber war schon zur Zeit der beginnenden Abschwächung der Reflexe keine den Charakter der Willkür tragende Bewegung mehr zu bemerken.

Die Prüfung des Verhaltens der *electrischen Reizbarkeit* der Nerven, welche in 10 Fällen vorgenommen wurde, ergab, dass dieselbe anfänglich eine kurzdauernde Steigerung zeigt, allmälig sinkt und für den constanten Strom früher als für den inducirten erlischt. (In allen diesen Versuchen sind sowohl für den constanten als auch für den inducirten Strom 2 grosse Daniel'sche Elemente angewandt worden.) Zur Zeit, wo auf Schliessung und Oeffnung des constanten Stromes nur abgeschächte Zuckungen eintraten, konnte der Inductionsstrom (bei der Anwendung der gänzlich zusammengeschobenen Rollen) keinen allgemeinen Tetanus mehr, sondern nur einen localen hervorrufen; einige Zeit später kam auch dieser nicht mehr zu Stande, sondern es zeigten sich nur einzel wahrnehmbare Zuckungen der betreffenden Muskelgruppen. Der mehr oder weniger rasche Verlauf dieser Veränderungen der electrischen Reizbarkeit steht im innigen Zusammenhange mit der grössern oder geringern Schnelligkeit des Verlaufes der allgemeinen Vergiftungserscheinungen.

Sobald der Plexus ischiadicus, welcher gewöhnlich electrisirt wurde, eine Abnahme der Reaction zu zeigen begann, wurde der

Plexus brachialis zum Vergleich auf dieselbe Art und Weise geprüft; dieser Vergleich ergab keine merkliche Unterschiede.

In nicht letalen Fällen war entweder nur ein vorübergehendes Stadium erhöhter Reizbarkeit oder auch eine Verminderung derselben zu bemerken, welche aber sehr gering war und nur durch einen 2 bis 3 Centimeter geringern Abstand der Rollen, als gewöhnlich zur Hervorrufung eines allgemeinen Tetanus erforderlich war, nachgewiesen werden konnte.

Bei Anstellung dieser Versuche fiel es auf, dass Frösche, denen schon mehrere Male zum Zwecke anderer Versuche kleine Dosen Anilin beigebracht worden waren, eine grössere Empfindlichkeit beim Schliessen und Oeffnen des constanten Stromes zeigten, indem sie laut aufschrieen, — eine Erscheinung, die an gesunden Fröschen niemals zu beobachten war.

Mittelst des Galvanometers wurden in zwei Fällen die electromotorischen Eigenschaften der Nerven und Muskeln geprüft, und zwar zu der Zeit, wo bei Durchschneidung der Nerven keine Reaction mehr eintrat. Durch diese Prüfung wurde das Vorhandensein eines zwar schwachen, aber regelrechten Muskel- und Nervenstromes nachgewiesen; auch waren sowohl die beiden Phasen des Electrotonus, als auch die negative Stromesschwankung deutlich wahrzunehmen.

Wie bei den Kaninchen war auch am Frosche ein analoger Versuch zum Nachweise des centralen Ursprunges der Krämpfe angestellt. Es wurde der eine Plexus ischiadicus durchschnitten und das Thier vergiftet; in der That nahm das gelähmte Bein an den allgemeinen Krämpfen, welche in der gewöhnlichen Weise eintraten, keinen Antheil.

Der Vollständigkeit halber war auch noch ein Versuch gemacht, in welchem das Anilin nicht subcutan beigebracht, sondern mittelst einer gläsernen Canüle in den Magen eingeführt wurde, und zwar in der Dose von 10 Tr. = 0,56 Gr. Das Symptomenbild war das gewöhnliche, nur trat der Tod sehr spät, erst 20 Stunden nach der Vergiftung, ein. Die Section wies eine starke Röthung und ausgedehnte Ecchymosen an der Schleimhaut des Magens und des obern Theiles des Dünndarms nach. Mundhöhle, Oesophagus,

Magen und oberer Theil des Dünndarms waren mit zähem Schleim gefüllt; im Larynx und Trachea war keine Spur von Entzündung wahrzunehmen. Die Bauchhöhle stark durch klare seröse Flüssigkeit ausgedehnt. Herz und grosse Gefässe mit dunklem Blut strotzend gefüllt.

Bei allen Versuchen mit subcutaner Injection waren deutliche Entzündungserscheinungen, sogar Ablösung der Epidermis um die Applicationsstelle herum vorhanden. Sonst, ausser einer mehr oder weniger stark ausgesprochenen Venenüberfüllung und starker Injection der Hautgefässe, besonders der Hinterbeine und des Bauches, konnte ich nichts Auffallendes wahrnehmen.

Um das *Verhalten der peripherischen Gefässe* festzustellen, wurden micrometrische Messungen an den Gefässen der Froschschwimmhaut angestellt. In dem ersten der drei hierzu angestellten Versuche hatte ein mittelgrosser Frosch 1 Tr. Anilin subcutan bekommen, nachdem vorher eine bestimmte Arterie eingestellt worden war. Der Durchmesser derselben betrug vor der Vergiftung 0,005 Millimeter. Drei Minuten nach der Injection, während welcher Zeit der Frosch unruhig war, maass die Arterie nur 0,003 Millimeter, das Blut stockte in den Capillaren, während die Blutsäule in der Arterie und einer grössern Vene hin und her ging. Dasselbe Bild erhielt sich auch während der Krampfperiode. Nach dem Nachlassen der Krämpfe strömte das Blut in der Arterie und in den Venen sehr langsam, in der erstern schubweise; die Schübe waren mit den Herzschlägen nicht übereinstimmend, sondern seltener wie dieselben. (Das Verhältniss beider Bewegungen konnte wegen der bestehenden Unregelmässigkeit nicht genauer bestimmt werden.) Das Lumen der Arterie betrug jetzt 0,004 Millimeter. Zur Zeit, wo der Frosch nur geringe Athembewegungen machte, war die Blutanhäufung in den Capillaren und Venen eine sehr beträchtliche, die Arterie maass 0,006 Millimeter, die Blutbewegung stand in derselben beinahe ganz still.

Im zweiten Versuche war einem mittelgrossen Frosch $^1/_3$ Tr., also eine nicht tödtliche Gabe, subcutan injicirt worden. Hier konnte man deutlich beobachten, wie die Arterie sich von 0,005 auf 0,004 Millimeter verengte, der Blutstrom in derselben langsamer

wurde, die Blutkörperchen zuerst in den Capillaren, dann auch in den Venen sich bedeutend ansammelten. Zeitweise war ein Rückfluss aus den Venen zu beobachten, zu gleicher Zeit sah man eine hin und her gehende Bewegung des Blutes in der Arterie. Dieser Zustand dauerte etwa $^1/_2$ Stunde an, wonach die Blutbewegung in der Arterie etwas lebhafter zu werden anfieng und die letztere dabei bald 0,004, bald 0,005 Millimeter maass. In einer Stunde war der Kreislauf insofern wieder hergestellt, als die Blutbewegung in der Arterie und in den Venen regelmässig, wenn auch etwas langsamer als normal vor sich ging; die Arterie maass jetzt wieder constant 0.005 Millimeter, die Capillaren waren stärker mit Blut gefüllt. Von Veränderungen im allgemeinen Zustande des Frosches blieben noch Coordinationsstörungen und einzelne Zuckungen nach.

Derselbe Frosch, nachdem er sich im Laufe zweier Tage vollkommen erholt hatte, wurde zum dritten Versuche verwandt, indem er mit einer grossen Dose ($^2/_3$ Tr.) vergiftet wurde. Nach 5 Minuten verengte sich die Arterie von 0,005 auf 0,003 Millimeter, indem gleichzeitig eine bedeutende Stauung sowohl in den Capillaren als auch in den Venen nicht zu verkennen war. Die Stauung nahm immer mehr und mehr zu, wobei die Arterie sich allmälig erweiterte und nach $^3/_4$ Stunde schon 0,006 Millimeter maass; die Blutbewegung war in derselben zu dieser Zeit fast Null, zuweilen rückstossend, in den Venen öfters rückfliessend. Nach $2^1/_2$ Stunden besass die Arterie eine Weite von 0,007 Millimeter, das Blut stockte fast vollkommen. Dieser Zustand blieb sich bis zum Aufhören der Athmung gleich. Um die Herzaction controlliren zu können, wurde ein Theil des Sternums entfernt und es zeigte sich, dass die Herzschläge sehr träge waren: 9 bis 11 Contractionen in der Minute. Sowohl das Herz als auch die grossen Gefässe der Brusthöhle waren stark mit Blut überfüllt.

Das Resumé dieser drei Versuche wäre also folgendes. Während der Anilinvergiftung entsteht zuerst eine Verengerung der kleinen Arterien mit gleichzeitiger Verlangsammung des Blutstromes und Stauung des Blutes in den Capillaren und Venen; im weitern Verlaufe der Vergiftung erstreckt sich die Stauung bis in die Arterien hinein, eine Erweiterung derselben über ihr normales Volumen nach sich

ziehend. Diese Erweiterung scheint eine passive zu sein: die Geschwindigkeit des Blutstromes nimmt nach dem Eintritte derselben nicht zu, sondern im Gegentheil ab; sollte die Erweiterung dennoch activ sein, so tritt sie erst zu einer Zeit auf, wo die Herzcontractionen schon dermassen an Kraft abgenommen haben, dass sie nicht mehr im Stande sind, dem Blutstrom eine grössere Geschwindigkeit zu ertheilen.

Zur Controllirung der Angabe Winogradow's, nach welcher Strychninkrämpfe durch das Anilin aufgehoben werden können, wurden drei Versuche angestellt, aus welchen hervorging, dass das Anilin wirklich im Stande ist, dieselben zu vernichten, und zwar bei der Einspritzung einer sehr grossen Dose (5 Tr.) fast momentan, zuerst an den hintern, dann an den vordern Extremitäten. Eine kleinere Dose (1 Tr.) übt die gleiche Wirkung aus, dieselbe tritt aber nicht so rasch ein (in diesem Falle erst nach 15 Minuten) und hebt die Starrkrämpfe nicht direkt auf, sondern verwandelt sie zuerst in klonische. (Der Frosch wurde auch nach Anilineinspritzung in Strychninwasser liegen gelassen.) Auch in diesem Falle hörten die Krämpfe zuerst an den hintern Extremitäten auf.

Im dritten Versuche wurde ein Frosch mit Anilin vergiftet, und erst, als die Krampfperiode gerade vorbei war, in's Strychninwasser gelegt. In den ersten 15--20 Minuten waren noch einige Zuckungen reflectorisch hervorzurufen, tetanische Krämpfe traten aber gar nicht ein, trotz dem, dass der Frosch noch zwei Stunden lang, in Strychninwasser liegend, gelebt hatte.

Aus den Versuchen an Fröschen lassen sich folgende Resultate der Wirkung des Anilins kurz zusammenfassen:

1) Erhöhung der Athemfrequenz mit darauffolgender Abnahme derselben.
2) Coordinationsstörung.
3) Klonisch-tonische Krämpfe centralen Ursprunges.
4) Gesteigerte, dann abgeschwächte Reflexthätigkeit.
5) Ebensolches Verhalten der Lymphherzthätigkeit.
6) Steigerung, dann Sinken der electrischen Nervenreizbarkeit.
7) Abnahme der electromotorischen Kräfte der Muskeln und Nerven, die aber nicht bis zum Verschwinden geht. Die

negative Schwankung des Nervenstromes und der Electrotonus überdauern die Fähigkeit, Zuckungen hervorzurufen.

8) Ausbleiben der willkürlichen Bewegungen vor dem Verschwinden der Reflexthätigkeit.
9) Die Sensibilität bleibt, wenn auch abgeschwächt, bis zum Tode erhalten.
10) An den Applicationsstellen des Giftes sind Reizerscheinungen vorhanden.
11) Die Herzthätigkeit steigt zuerst rasch an, darauf nimmt sie bedeutend ab.
12) Es tritt eine Verengung der kleinen peripherischen Arterien auf, welche von einer zuerst in den Capillaren, dann in den übrigen peripheren Gefässen bemerkbaren Blutstauung begleitet wird.

---

Zur Vermeidung von Wiederholungen halte ich es für zweckmässig, sowohl die literarischen Angaben, soweit sie in Beziehung zu dieser Arbeit stehen, als auch die Polemik, statt in einem besondern Capitel, in den

**Schlussfolgerungen**

der vorliegeden Arbeit abzuhandeln.

Fasst man die Resultate aller vorhergehenden Arbeiten zusammen, so ergibt sich, dass einzelne Forscher, namentlich die ältern, so Wöhler und Frerichs, [1]) das Anilin für nicht giftig halten, während Hoffmann [2]) dasselbe nicht für absolut giftig erklärt, aber als eine Substanz bezeichnet, die einen schädlichen Einfluss auf den Organismus ausüben kann. Dagegen stimmen alle übrigen Autoren in der Ansicht, dass das Anilin ein Gift sei, überein, gehen aber in ihren Meinungen über die Art und Weise der Hervorrufung der Functionsstörungen und über das ursächliche Moment des eintretenden Todes weit auseinander.

---

[1]) Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. 44, S. 343.

[2]) Wörterbuch der Chemie von Liebig, Poggendorf und Wöhler. Suppl., Bd. 1850, S. 239.

Schuchardt (a. a. O.), dessen Arbeit im Jahr 1861 erschien, begnügt sich mit der Schilderung der Vergiftungssymptome und lässt das Uebrige unberührt. Olivier und Bergeron kommen in ihrer Arbeit (im Jahre 1863) zu folgendem Schlusse: [1]) « L'animal empoisonné par l'aniline meurt asphyxié, non point par arrêt mécanique de la respiration, mais parceque le sang alteré ne peut plus être hématosé. » Nach Sonnenkalb, [2]) Bergmann [3]) und Winogradow [4]) soll das Anilin zu derjenigen Klasse der Gifte gehören, welche ihre Wirkung in den Centralorganen des Nervensystems und namentlich im Rückenmarke entfalten. Der Letztere gibt noch an, dass die Depression des Rückenmarkes von unten nach oben fortschreite. Alle drei übergehen die Frage der unmittelbaren Todesursache mit Stillschweigen. Als Ausscheidungswege des Anilins werden von Schuchardt und Sonnenkalb die Lungen bezeichnet, von Bergmann dagegen — die Nieren. Die übrigen Forscher machen über diesen Punkt gar keine Angaben.

Aus den Resultaten meiner Untersuchungen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1) Das Anilin ist ein *centrales* und zwar vorwiegend *motorisches Nervengift*, welches Anfangs reizend, dann lähmend auf die Ganglienzellen des centralen Nervensystems einwirkt, wobei die Lähmung von unten nach oben fortschreitet.
2) Als unmittelbare Todesursache *bei Warmblütern* muss *Lähmung des Athmungscentrums* angesehen werden.
3) Das Anilin wird durch alle Secretions- und Excretionsorgane, hauptsächlich aber *durch die Nieren* ausgeschieden.

Durch die mehr oder weniger abweichenden und zum Theil neuen Resultate, zu denen ich gekommen bin, sehe ich mich veranlasst, die oben aufgestellten Sätze schärfer zu begründen, besonders in denjenigen Punkten, die mit denen der andern Autoren nicht übereinstimmen oder neu sind.

[1]) A. a. O., S. 377.
[2]) A. a. O., S. 29.
[3]) A. a. O., S. 129.
[4]) A. a. O., S. 342.

Hinsichtlich der Affection des Rückenmarkes sind die Angaben der meisten Forscher so übereinstimmend, dass ich nur kurz diejenigen Symptome zu erwähnen für nöthig finde, die für die betreffende Affection sprechen. Das erste Stadium, das der Reizungserscheinungen, wird durch folgende Symptome angezeigt: erhöhte Reflexthätigkeit, die auch von Schuchardt und Olivier & Bergeron erwähnt wird, allgemeines Zittern, welches von allen Forschern beschrieben worden (ohne dass sie es zu deuten versuchen), endlich die äusserst gesteigerte Thätigkeit der Lymphherzen — eine bis jetzt noch nie beobachtete Erscheinung, die aber ganz besonders geeignet ist, den erwähnten Zustand des Rückenmarkes anzuzeigen. Das Stadium der Depression und Lähmung des Rückenmarkes gibt sich durch das Sinken der Reflex- und Lymphherzthätigkeit kund, ausserdem kann als Beweis des Bestehens dieses Stadiums die Eigenschaft des Anilins, Strychninkrämpfe zu vernichten, dienen.

Sowohl die beschriebene Art und Weise des Verschwindens dieser Krämpfe als auch der Reflexe zeigt mit Deutlichkeit, dass die Lähmung wirklich, wie Winogradow es kurz angibt, von unten nach oben fortschreitet.

Eine Erscheinung, die in der Literatur gar keine Erwähnung findet, ist die Mitaffection der Medulla oblongata. Die von mir anzuführenden Beweise für das Bestehen dieser Affection stützen sich hauptsächlich auf das Verhalten der Athmungs- und Coordinationscentra.

Um die Mitbetheiligung des Athmungscentrums zu beweisen, muss vor Allem die Selbstständigkeit der Athmungsstörung festgestellt werden, da es einzelne Autoren gibt, die anderer Meinung sind. So glauben Schuchardt und Sonnenkalb die Athmungsstörung durch die Betheiligung der Athemmuskulatur an den allgemeinen Krämpfen erklären zu können. [1]) Diese Annahme lässt sich aber durch genaue Betrachtung des Zusammenhanges der Symptome leicht widerlegen, indem man berücksichtigt, dass die Beschleunigung und das Oberflächlichwerden der Athemzüge constant *vor* dem Anfange der Krampfperiode eintreten und auch bei

[1]) Schuchardt. A. a. O., S. 458, und Sonnenkalb. A. a. O., S. 29.

kleinen Dosen Anilin, welche keine Krämpfe hervorrufen, nicht ausbleiben. (Dieses Verhältniss kann, glaube ich, als feststehende Thatsache angesehen werden, da es aus den Symptomenschilderungen aller citirten Autoren, trotz der Verschiedenheit in den Auffassungen der Athmungsstörung, zu ersehen ist.) Ausserdem kann auch noch die Unabhängigkeit der Athmungsstörung von den Krämpfen durch Beobachtungen der Vergiftungserscheinungen bei Menschen bewiesen werden. Sonnenkalb,[1]) Knaggs,[2]) Makenzie[3]) und Lailler[4]) geben übereinstimmend an, dass die betreffenden Symptome in Cyanose und *Athemnoth* bestehen, die von Kopfschmerz, Schwindel, manchmal Erbrechen und Verlust des Bewusstseins, langsamem, schwachem Puls und einem Gefühl von Schwäche in den Extremitäten begleitet sind; jedoch, wie aus der Beschreibung zu ersehen ist, verliefen alle bis jetzt beschriebenen Fälle *ohne Convulsionen* und endeten mit Genesung.

Den *centralen* Ursprung der Alteration des Athmungsprocesses glaube ich durch die Versuche an Kaninchen, denen die Nv. Vagi durchschnitten waren, zur Genüge bewiesen zu haben.

In der Functionsstörung, welche das Coordinationscentrum erfährt, liegt ein zweiter nicht weniger kräftiger Beweis für die Affection der Medulla vor. Das bei der Schilderung der Symptome beschriebene Bild der Coordinationsstörung ist von allen Autoren ohne Ausnahme beobachtet worden, nur wird diese Erscheinung von ihnen (ausser Winogradow) nicht als Coordinationsstörung, sondern als « Muskelschwäche, » « Parese » (sogar « Paralyse ») bezeichnet. Dass es kein solcher Zustand ist, suchte ich schon bei der Beschreibung der Erscheinung selbst darzulegen, indem ich darauf hinwies, dass man sich von der vollkommen erhaltenen Kraft der Muskeln leicht überzeugen kann; die scheinbar bestehende Schwäche rühre eben nur von der nichtregulirten, zu dieser Zeit durchaus noch nicht unzureichenden Innervation der betreffenden Muskelgruppen her. Um dem Einwande vorzubeugen,

[1]) A. a. O., S. 31.
[2]) Schmidt's Jahrb., Bd. 115, S. 292.
[3]) Schmidt's Jahrb., Bd. 114, S. 300.
[4]) Gaz. hebd. de méd., 1873, S. 387.

dass die von mir angeführten kräftigen Muskelbewegungen reflectorischer Natur sein könnten, will ich noch bemerken, dass diese Bewegungen im Grossen und Ganzen doch noch deutlich den Charakter der willkürlichen, nämlich den der Fluchtversuche hatten.

In denjenigen Fällen, wo das Gift verhältnissmässig langsam resorbirt wird, also vom Magen oder Mastdarm aus, tritt noch ein neues Symptom, nämlich das Zähneklappern auf, welches auch Zeichen einer bestehenden Reizung der Medulla (motorischer Trigeminuskern) ist.

Die auf Seite 24 beschriebene vasomotorische Erscheinung kann streng genommen nicht als ein Beweis für die Mitleidenschaft der Medulla oblongata angeführt werden, da dieselbe vollkommen aus der schon nachgewiesenen Affection des Rückenmarkes erklärt werden kann, desto mehr, da keine speciellen Versuche angestellt worden sind, um die Ursprungsstelle des Krampfes der kleinen Arterien festzustellen. Dennoch geht, wie es leicht aus der Betrachtung dieser Erscheinung in Verbindung mit den übrigen Vergiftungssymptomen zu ersehen ist, ihre Abhängigkeit vom Centrum, d. h. von der Medulla oblongata mit grosser Wahrscheinlichkeit hervor.

Für die Mitleidenschaft des Grosshirns lassen sich aus den angeführten Versuchsreihen keine unwiderlegbaren Beweise entnehmen; auch lassen uns in dieser Hinsicht die in der Literatur vorkommenden Beobachtungen der Anilinvergiftung an Menschen im Stiche.

Man könnte vielleicht annehmen, dass die experimentel constatirten Krämpfe centralen Ursprunges auf einer Reizung der Grosshirncentra beruhen; es ist aber bei Weitem noch nicht bewiesen, dass dieselben nicht von dem in der Medulla gelegenen (Kussmaul'schen) Centrum angeregt werden. Letzteres wäre mir sogar wahrscheinlicher, da ich die Beobachtung gemacht habe, dass dem Ausbruche eines Krampfanfalles gewöhnlich eine Steigerung der suffocatorischen Erscheinungen voran ging.

Das Ausbleiben willkürlicher Bewegungen zur Zeit, wo die Reflexe noch bestehen, schiene eine Lähmung der motorischen Grosshirncentra anzuzeigen, nachdem aber eine im Rückenmarke

von unten nach oben schreitende Lähmung festgestellt ist, verliert dieser Beweis seine Kraft, denn in solchem Falle kann die Erscheinung sowohl auf Mangel an Impulse Seitens des Grosshirns, als eben so gut auf Unterbrechung der Leitungsbahn im Rückenmarke, und später auch in dem verlängerten Marke, beruhen.

Die Anfangs gesteigerte Reflexthätigkeit auf eine Depression der im Grosshirn gelegenen Hemmungscentra zurückführen zu wollen, scheint mir nicht rationel zu sein, da diese Thatsache sich viel einfacher durch den schon besprochenen Reizzustand des Rückenmarkes erklären lässt.

Die in der Literatur geschilderten Symptome der Anilinvergiftung bei Menschen, welche hier anzuführen wären, sind: Kopfschmerz, Schwindel, Erbrechen, Verlust des Bewusstseins; sie können aber sämmtlich als blosse Folgen der venösen Stauung im Gehirn angesehen und daher nur indirect auf die Anilineinwirkung zurückgeführt werden.

Den Beweis des directen Einflusses des Anilins auf das Gehirn zu liefern ist mir nicht gelungen, obgleich ich nicht daran zweifle, dass derselbe sich in der Zukunft finden lassen wird, denn es ist nicht gut möglich anzunehmen, dass sich das Anilin, welches chemisch auch in der Hirnsubstanz nachgewiesen worden ist, indifferent zu derselben verhalten würde, während es die übrigen vollkommen analogen Gebilde in hohem Grade afficirt.

Dass das Anilin vorwiegend auf die motorischen Centra einwirkt, geht unmittelbar aus dem langen Erhaltensein der, zwar verminderten, Sensibilität hervor. In diesem Punkte gehen die Resultate meiner Versuche mit denen von Sonnenkalb und Schuchardt vollkommen auseinander. Sie geben nämlich an, dass die Sensibilität frühzeitig schwinde, ziehen diesen Schluss aber unmittelbar aus dem Ausbleiben localer Reflexe, indem sie dieselben mit der Sensibilität zu identificiren scheinen [1]). Da die betreffenden Autoren keine speciellen Sensibilitätsprüfungen vorgenommen haben, so halte ich es für überflüssig, hier auf die Besprechung

[1]) Sonnenkalb a. a. O. S. 25, 26, 28.
Schuchardt a. a. O., S. 453, 455, 458.

dieses Widerspruches näher einzugehen, desto mehr, da meine Angabe auf Seite 20 ausführlich genug begründet ist und durch Winogradow, der die Sensibilität nur als «deprimirt» und Olivier und Bergeron, welche dieselbe sogar als vollkommen erhalten erklären, unterstützt wird.

Hinsichtlich der unmittelbaren Todesursache findet sich in der Literatur nur die einzige oben citirte Angabe Oliviers und Bergeron's. In meinem zweiten Satze spreche ich die Ansicht aus, welche mit dieser Angabe insofern übereinstimmt, als ich auch die Asphyxie, wenigstens für die Warmblüter, als directe Todesursache ansehe; in der Auffassung aber, wodurch dieselbe bedingt wird, gehen unsere Ansichten gänzlich auseinander.

Dass die Warmblüter bei Anilinvergiftung in der That in Folge der Asphyxie zu Grunde gehen, ersieht man sowohl unmittelbar aus dem præmortalen Symptomencomplexe, als auch aus dem Sectionsbefunde. In der letzten Zeit des Lebens fehlt andererseits jedes Moment, welches einen secundären Athmungsstillstand herbeiführen könnte. Solche Momente könnten nämlich in Krämpfen und im Herzstillstande gegeben sein; erstere bleiben aber in der grossen Mehrzahl der Fälle schon lange Zeit vor dem Eintritte des Todes aus, letzterer tritt constant erst einige Minuten nach dem Aufhören der Athmung ein. Endlich spricht für Asphyxie die starke Temperaturabnahme, aus der man wieder indirect auf eine nicht unwichtige Erscheinung — auf den Eintritt einer solchen Verengerung der kleinen peripherischen Arterien und venöse Stauung schliessen darf, wie sie direct an Fröschen beobachtet worden sind; die venöse Stauung beim Kaninchen gibt sich ausserdem noch in einem frühen Auftreten der Cyanose der sichtbaren Schleimhäute kund.

Die Gesammtheit des Gesagten lässt also keinen Zweifel mehr über die Natur des Todes bestehen.

Sollte nun die Asphyxie, wie Olivier und Bergeron es meinen, durch das Unfähigwerden des Hämoglobins Sauerstoff zu binden bedingt sein, so müssten jedenfalls Veränderungen des Blutes vorhanden sein, die spectroscopisch nachzuweisen wären. So viel mir bekannt ist, sind bis jetzt Spectral-Untersuchungen des Anilin-

blutes nur von Starkow aus St. Petersburg gemacht worden. Das Resultat seiner Beobachtungen ist folgendermassen in der « Gaz. hebd. de méd. » 1873, pag. 387 angegeben. (Die Arbeit selbst war leider nicht zu bekommen.) « L'aniline produit sur le sang des effets analogues à ceux de l'amoniaque et de l'hydrogène phosphoré; elle détruit l'hemoglobine sans rétablir ou provoquer la raie de l'hematine au spectroscope. »

Die Richtigkeit dieser Behauptung muss ich entschieden in Abrede stellen. Da mir Starkow's Verfahren bei der Anstellung der Experimente nicht bekannt ist, so kann ich nur vermuthungsweise den Grund dieses Widerspruches aussprechen. Es kann derselbe vielleicht darin zu suchen sein, dass der Verfasser sehr grosse Quantitäten Anilin dem Blute zusetzte, ich überstieg dagegen die Quantität von 5 Tropfen Anilin zu etwa 1 CC. Blut nicht, — eine Menge, welche jedenfalls das mögliche quantitative Verhältniss des Anilins im Blute vergifteter Thiere bei Weitem überschreitet. Beim Zusatz eines Tropfens reinen Anilins einem microscopischen Blutpräparate tritt allerdings Zerfall der Blutkörperchen ein; unter solchen Umständen wird das Hämoglobin wohl zerstört werden und Starkow's Angabe über das Verschwinden der Hämoglobinstreifen richtig sein; solche Verhältnisse existiren aber im Thierkörper nicht und können daher nicht für die Erklärung der Asphyxie verwendet werden.

Ich hebe also nochmals hervor, dass weder im Blute vergifteter Thiere, was hier am meisten in Betracht kommt, noch in künstlich mit relativ grossen Mengen Anilin versetztem, irgend welche Veränderungen der normalen Oxyhämoglobinstreifen gefunden werden konnten. Ausserdem konnte ich am Blute vergifteter Thier, ausser einer dunklen Färbung, keine Besonderheiten finden. Nach Olivier und Bergeron soll es nämlich, mit Sauerstoff in Berührung gebracht, nicht wieder hellroth werden [1]), ich fand dagegen, dass es durch blosse Berührung mit Luft wieder vollkommen arteriel wurde; ebenso waren weder die von Olivier und Bergeron angegebenen microscopisch nachweisbaren Veränderungen,

[1]) A. a. O., S. 375.

nämlich körniger Zerfall der Blutkörperchen des aus dem Froschherzen genommenen Blutes vorhanden [1]), noch eine in der Gerinnungsfähigkeit desselben [2]) zu bemerken.

Meiner Auffassung nach ist die fragliche Asphyxie Folge der Lähmung des Athmungscentrums, die durch den deletären Einfluss des Anilins auf die Funktion der Nervenzellen zu Stande kommt, während das Blut nur eine vermittelnde Rolle spielt, indem es das Gift dem Gewebe zuführt.

Für die Kaltblüter kann selbstverständlich das Aufhören der Lungenathmung nicht als unmittelbare Todesursache angesehen werden; dieselbe wird aber wohl in der allgemeinen Erschöpfung des Centralnervensystems zu suchen sein.

Ueber die Wege der Ausscheidung des Anilins ist hier nur noch Weniges Polemisches hinzuzufügen, da das Resultat, zu dem ich gekommen bin, im Capitel der chemischen Untersuchung ausführlich begründet und durch den oben beschriebenen pathologisch-anatomischen Befund an den Nieren und der Harnblase unterstützt worden ist. Sonnenkalb [3]) und Schuchardt [4]) bezeichnen die Lungen als den Ausscheidungsweg des Anilins und suchen diese Annahme dadurch zu beweisen, dass die Lungen ihrer Versuchsthiere immer stark nach Anilin rochen und die Tracheal- und Bronchial-Schleimhaut in einem stark entzündeten Zustande gefunden wurden. Diesen Befund glaube ich einfach durch die von den Vff. angewandthe Methode der Beibringung des Giftes erklären zu können. Schuchardt hat nämlich den Thieren Anilin mittelst einer Federpose in den Rachen «eingeblasen» [5]), wobei ja unvermeidlich wenigstens ein Theil des Anilins in die Luftwege gelangen und eine direkte Reizung derselben bewirken muss; Sonnenkalb wird wahrscheinlich auf die gleiche Art verfahren sein, indem er sagt, dass das Anilin den Thieren «eingeflösst» wurde [6]).

[1]) Ebendaselbst.

[2]) Ebendaselbst wird angeführt, dass das Blut seine Gerinnungsfähigkeit verliere.

[3]) A. a. O., S. 29.

[4]) A. a. O., S. 459.

[5]) A. a. O., S. 453.

[6]) A. a. O., S. 26.

Eine entzündliche Reizung der Bronchial- und Trachealschleimhaut habe ich weder bei der Beibringung des Giftes mittelst eines elastischen Katheters tief in den Magen hinein, noch durch den Mastdarm, noch durch die subcutane Injection beobachten können, wohl aber in dem oben erwähnten Versuche, wo der Katheter nur bis in den Rachen eingeführt war. Auch war niemals weder an den Lungen, noch an der ausgeathmeten Luft ein Geruch nach Anilin wahrzunehmen, was Letzteres der Fall sein müsste, wenn die Lungen dem Anilin wirklich als Ausscheidungsweg dienten.

Es bleiben mir, um Missverständnisse zu vermeiden, nur noch einige Worte über zwei wichtige Punkte meiner Versuchsresultate, welche mit denen der Autoren nicht übereinstimmen, zu sagen. Bergmann glaubt nämlich aus folgenden zwei Gründen den von Schuchardt beobachteten Temperaturabfall (welcher auch von Sonnenkalb und Olivier und Bergeron angegeben wird) anzweifeln zu dürfen. Erstens gibt er an, sich bei den (im Ohr angestellten) Bestimmungen der Temperatur an gesunden Kaninchen überzeugt zu haben, dass dieselbe grossen Schwankungen unterworfen sei [1]) und zweitens, dass «bei venösen Stauungen an der Körperoberfläche fühlt sich die Haut immer kühl an und das mag es erklären, warum bei den Messungen kurz vor und gleich nach einem Krampfanfalle sich wesentliche Unterschiede herausstellen» [2]). Da nun meine Angabe über das Verhalten der Körpertemperatur mit derjenigen Schuchardt's vollkommen übereinstimmt, sehe ich mich veranlasst, dem Einwande Bergmanns entgegen zu treten. Meine Temperaturmessungen sind nämlich nicht im Ohr, sondern im Mastdarm angestellt worden, wo das Thermometer viel sicherer befestigt werden kann und die eigentliche Körpertemperatur, nicht aber die leicht schwankende Hauttemperatur anzeigt. Um zufällige Schwankungen zu vermeiden, wurde das Termometer immer 1 bis $1^1/_2$ Std. lang, bis es während 5—10 Minuten einen und denselben Grad anzeigte, liegen gelassen und erst dann die normale Temperatur abgelesen. Ferner ist das Termometer in ein paar Versuchen während der ganzen Dauer derselben im Mastdarme des

[1]) A. a. O., S. 128.
[2]) A. a. O., S. 129.

Kaninchens liegen gelassen worden, und auch in diesen Fällen ward ein bedeutender und zwar continuirlicher, gar keinen Schwankungen unterworfener Temperaturabfall nachgewiesen.

Der zweite Punkt betrifft die von Olivier und Bergeron gemachte Angabe, dass das Anilin, durch Vermittelung des Blutes, die Muskeln funktionsunfähig mache. Sie suchen diese Angabe dadurch zu beweisen, dass sie einem Frosche 3—4 Tropfen Anilin in der Mitte des Rückens, rechts, subcutan injicirten und dabei einen früheren Eintritt der Lähmung an der rechten, als an der linken Körperhälfte beobachteten. Einen weitern Beweis für die nachtheilige Einwirkung des Anilins auf die Muskelsubstanz geben sie durch eine Reihe von Versuchen, in denen sie einzelne Muskeln blosslegten, dieselben der directen Einwirkung des Giftes aussetzten, und dabei ebenfalls eine rasche Abnahme der Contractilität derselben beobachteten [1]). Ich bin weit entfernt, dem Anilin einen die Contractilität des Muskels vernichtenden Einfluss bei directer Application absprechen zu wollen, behaupte aber auf Grund meiner Versuche, dass die Muskelsubstanz bei *allgemeiner* Anilinvergiftung entschieden nicht functionsunfähig wird. Diese Behauptung stützt sich auf galvanometrische Prüfungen der electromotorischen Eigenschaften der Muskeln (und Nerven), welche an Anilinvergiftung gestorbenen Fröschen entnommen waren. Die Resultate dieser Prüfungen sind weiter oben, bei der Beschreibung der Versuche, genau angegeben.

---

[1]) A. a. O., S. 375 und 376.